

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
20 juin 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/47655 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/03946

(22) Date de dépôt international :  
11 décembre 2001 (11.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/16438 15 décembre 2000 (15.12.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
CALS-GRIERSON, Marie-Madeleine [FR/FR]; 5,  
chemin de l'Ermitage, F-92190 Meudon (FR). ROGUET,  
Roland [FR/FR]; 77, rue de Lagny, F-75020 Paris (FR).  
COURCHAY, Guy [FR/FR]; 17, rue Clauteaux, F-94370  
Sucy-en-Brie (FR).

(74) Mandataire : RENARD, Emmanuelle; L'Oréal/D.P.I., 6,  
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION, IN PARTICULAR COSMETIC, COMPRISING 7-HYDROXY DHEA OR 7-KETO DHEA AND AT  
LEAST A NO-SYNTHASE INHIBITOR

(54) Titre : COMPOSITION, NOTAMMENT COSMETIQUE, COMPRENANT LA 7-HYDROXY DHEA ET/OU LA 7-CETO  
DHEA ET AU MOINS UN INHIBITEUR DE NO-SYNTHASE

(57) Abstract: The invention concerns a composition comprising, in a physiologically acceptable medium: (a) at least a DHEA  
derivative selected among 7-hydroxy DHEA and 7-keto DHEA, and (b) at least a NO-synthase inhibitor. The inventive composition  
is for oral or topical administration. It can be used for cosmetic purposes, to prevent or treat skin irritation and/or sensitive skins  
and/or for skin ageing symptoms. The NO-synthase inhibitor can be selected among lipochroman-6, a grape, olive tree or ginkgo  
biloba or epicatechin extract.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable : (a) au moins  
un dérivé de DHEA choisi parmi la 7-hydroxy DHEA et la 7-céto DHEA, et (b) au moins un inhibiteur de NO-synthase. La com-  
position selon l'invention est adaptée à une administration par voie orale ou topique. Elle peut être utilisée à des fins cosmétiques,  
pour prévenir ou traiter l'irritation de la peau et/ou les peaux sensibles et/ou pour les signes de vieillissement cutané. L'inhibiteur  
de NO-synthase peut notamment être choisi parmi : le lipochroman-6, un extrait de raisin, d'olivier ou de ginkgo biloba ou l'épica-  
tchine.

WO 02/47655 A1

**Composition, notamment cosmétique, comprenant la 7-hydroxy DHEA et/ou la 7-céto DHEA et au moins un inhibiteur de NO-synthase**

L'invention se rapporte à une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable : (a) au moins un dérivé de DHEA choisi parmi la 7-hydroxy DHEA et la 7-céto DHEA, et (b) au moins un inhibiteur de NO-synthase, ainsi qu'à ses utilisations cosmétiques et dermatologiques.

Le terme NO-synthase recouvre une famille d'enzymes qui assurent la catalyse enzymatique de la L-arginine en citrulline, catalyse au cours de laquelle est produit un médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou NO. Du fait de son hyperréactivité électronique liée à la présence d'un électron supplémentaire dans sa structure, le NO peut entraîner une dégradation voire une destruction des cellules, et est à ce titre notamment impliqué dans le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque de la peau.

Plus généralement, le NO est une molécule signal multifonctionnelle active dans une grande variété de systèmes et de tissus du corps. Il est notamment bien admis que le NO joue un rôle prépondérant dans la peau.

Le NO peut en effet être synthétisé par toutes les variétés de cellules constituant la peau et à ce titre il intervient dans de multiples et complexes processus de régulation tels que la régulation de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire, de la vasodilatation, de la mélanogenèse, de la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Il intervient également dans les processus immunologiques et inflammatoires cutanés. Il est en effet communément admis que le NO joue un rôle dans les réactions d'hypersensibilité de contact, dans les manifestations allergiques cutanées, dans la réponse immunitaire de la peau. De même, outre son rôle pro-inflammatoire direct, il est le médiateur entre les neuropeptides comme la substance P et/ou le peptide associé au gène de la calcitonine (calcitonin gene related peptide ou CGRP) dans les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, d'où son implication dans les phénomènes de peau dite sensible.

L'implication du NO dans la vasodilatation fait qu'il est associé aux érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets. Le NO est

également reconnu comme intermédiaire dans la mélanogénèse induite par les rayonnements ultra-violet de type B (UVB). Enfin, le NO semble impliqué dans le contrôle de la sudation ainsi que dans celui de la lipolyse (effet inhibiteur) ou encore dans la chute des cheveux.

5

On comprend donc l'intérêt qui existe à disposer d'inhibiteurs des NO-synthases. A cet égard de nombreux inhibiteurs ont déjà été proposés dans l'art antérieur. On peut citer plus particulièrement la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NAME), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NNA), la N<sup>G</sup>-amino-L-arginine (NAA), la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-

10

diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA), le chlorure de diphénylèneiodonium, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebiselen.

15

Plus récemment, d'autres inhibiteurs de NO-synthase plus appropriés à une application cosmétique ont été décrits. Il s'agit en particulier du lipochroman-6 (FR 00/05520), d'un extrait de raisin (FR 00/05521), d'olivier (FR 00/05522) ou de ginkgo biloba (FR 00/05523) ou de l'épicatéchine (FR 00/05524).

20

Toutefois, il subsiste le besoin de renforcer l'efficacité de ces composés dans la prévention et/ou le traitement de certains désordres, notamment cutanés.

Or, il est apparu à la Demanderesse que certains dérivés de DHEA pouvaient permettre d'améliorer l'efficacité des compositions comprenant des inhibiteurs de NO-synthase.

25

La DHEA, ou déhydroépiandrostérone, est un stéroïde naturel produit essentiellement par les glandes corticosurrénales. La DHEA exogène, administrée par voie topique ou orale, est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467) et à traiter les peaux sèches en augmentant la production endogène et la sécrétion de sébum et

30

en renforçant ainsi l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie du derme par inhibition de la perte de collagène et de tissu conjonctif. Enfin, la Demanderesse a mis en évidence la capacité de la DHEA à lutter contre l'aspect papyracé de la peau (FR 00/00349), à moduler la pigmentation de la peau et des cheveux (FR 99/12773) et à lutter contre

l'atrophie de l'épiderme (FR 00/06154). Ces propriétés de la DHEA en font un candidat de choix comme actif anti-âge.

Parmi les métabolites de la DHEA, une attention particulière a été portée ces dernières années à la 7 $\alpha$ -hydroxy DHEA. Il a en effet été démontré que ce métabolite, qui ne possède pas l'activité hormonale de la DHEA, permettait d'augmenter la prolifération des fibroblastes et la viabilité des kératinocytes humains et présentait des effets anti-radicalaires (WO 98/40074). Il a également été mis en évidence sur le rat (WO 00/28996) que la 7 $\alpha$ -hydroxy DHEA augmentait l'épaisseur du derme et le contenu en élastine et collagène de la peau. Il a ainsi été suggéré d'utiliser ce métabolite de DHEA pour prévenir et/ou traiter les effets néfastes des UV sur la peau, lutter contre les rides et augmenter la fermeté et la tonicité de la peau.

La 7 $\alpha$ -hydroxy DHEA est, avec le 5-androstène 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol, un métabolite majeur de la DHEA, obtenu par action de la 7 $\alpha$ -hydroxylase sur la DHEA. Parmi les métabolites mineurs de la DHEA, on peut citer la 7 $\beta$ -hydroxy DHEA, obtenue par action de la 7 $\beta$ -hydroxylase sur la DHEA et la 7-céto DHEA, qui est elle-même un métabolite de la 7 $\beta$ -hydroxy DHEA.

Dans la suite de cette description, l'expression "7-hydroxy DHEA" sera utilisée pour désigner indifféremment la 7 $\alpha$ -hydroxy DHEA et la 7 $\beta$ -hydroxy DHEA.

A la connaissance de la Demanderesse, il n'a encore jamais été suggéré d'associer la 7-hydroxy DHEA et/ou la 7-céto DHEA à un inhibiteur de NO-synthase.

L'invention a donc pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable : (a) au moins un dérivé de DHEA choisi parmi la 7-hydroxy DHEA et la 7-céto DHEA, et (b) au moins un inhibiteur de NO-synthase.

La 7-hydroxy DHEA est de préférence la 7 $\alpha$ -OH DHEA. Un procédé de préparation de ce composé est notamment décrit dans les demandes de brevet FR-2 771 105 et WO 94/08588. Toutefois, la 7 $\beta$ -OH DHEA convient également à une utilisation dans la présente invention.

La concentration en dérivé de DHEA dans la composition selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,0001% et 10% en poids, de préférence entre 0,001% et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

- 5 De son côté, l'inhibiteur de NO-synthase est choisi parmi les composés inhibant la synthèse et/ou accélérant le catabolisme de la NO-synthase, les composés neutralisant la NO-synthase ou les composés intervenant en modulant le signal transduit par la NO-synthase. Ainsi, selon l'invention, les inhibiteurs de NO-synthase sont des produits qui permettent *in situ* sur l'homme d'inhiber partiellement, voire totalement, la synthèse de monoxyde d'azote (NO).

10

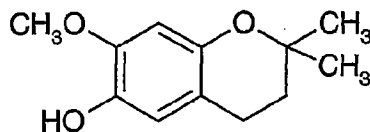
Les NO-synthases existent sous trois formes, à savoir deux formes constitutives regroupant la NO-synthase neuronale (ou NOS 1) et la NO-synthase endothéliale (ou NOS 3), et une forme inductible (ou NOS 2) (Medecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845). Dans la présente demande, le terme NO-synthase recouvre l'ensemble des isoformes de l'enzyme.

15

L'inhibiteur de la NO-synthase peut être choisi parmi : la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine ; l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine ; le chlorure de diphénylèneiodonium ; la 7-nitroindazole ; la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, la NG,NG-diméthyl-L-arginine ; la NG,NG-diméthyl-arginine ; le  
 20 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde ; l'aminoguanidine ; la canavanine et l'ebesen.

En variante, et selon une forme d'exécution préférée, l'inhibiteur de NO-synthase selon l'invention peut être choisi parmi : le lipochroman-6, un extrait de raisin, d'olivier ou de ginkgo  
 25 biloba ou l'épicatéchine.

Le lipochroman-6 est un composé répondant à la formule générale :



30

Par "extrait de raisin", on entend un extrait de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* qui est notamment commercialisé par la société Euromed sous la dénomination Leucocyanidines

de raisins extra, ou encore par la société Indena sous la dénomination Leucoselect®, ou enfin par la société Hansen sous la dénomination Extrait de marc de raisin.

5 Par "extrait d'olivier", on entend un extrait de végétal de l'espèce *Olea europaea* qui est de préférence obtenu à partir de feuilles d'olivier. Cet extrait est notamment commercialisé par la société VINYALS sous forme d'extrait sec, ou par la société Biologia & Technologia sous la dénomination commerciale Eurol BT.

10 Par "extrait de *Gingko biloba*", on entend un extrait d'un végétal de l'espèce *Gingko biloba*. Préférentiellement selon l'invention, on utilise un extrait aqueux sec de ce végétal vendu par la société Beaufour sous le nom commercial *Ginkgo biloba* extrait standard.

15 L'épichatéchine ou 2-[3,4-dihydroxyphenyl]-3,4-dihydro-1[2H]-benzopyran-3, 5, 7-triol est un composant naturel du thé vert. Elle peut se présenter sous la forme de deux énantiomères à savoir : la (+)-épichatéchine ou [2S, 3S]-2-[3,4-dihydroxyphenyl]-3,4-dihydro-1[2H]-benzopyran-3, 5, 7-triol ; et la (-)-épichatéchine ou [2S, 3S]-2-[3,4-dihydroxyphenyl]-3,4-dihydro-1[2H]-benzopyran-3, 5, 7-triol.

20 Selon l'invention, chacun de ces composés peut être utilisé seul. Mais l'invention concerne également l'utilisation d'un mélange en toute proportion de (+)-épichatéchine et de (-)-épichatéchine. Outre ces deux formes énantiomériques, l'invention concerne aussi les analogues de l'épichatéchine et/ou ses dérivés à l'exception de l'épichatéchine-gallate.

25 Ainsi, par ailleurs dans le texte et pour simplifier, le terme épichatéchine s'entend sauf indication contraire, comme signifiant la (+) épichatéchine ou la (-) épichatéchine ou un mélange en toute proportion de (+)-épichatéchine et de (-)-épichatéchine, ainsi que les analogues de l'épichatéchine et/ou ses dérivés à l'exception de l'épichatéchine-gallate.

30 La composition selon l'invention peut être adaptée à une application topique sur la peau. Dans ce cas, les dérivés de DHEA peuvent être présents en une quantité allant de 0,0001 à 10% en poids, et de préférence de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition. Mieux, les dérivés de DHEA peuvent être présents en une quantité d'environ 1% en poids, par rapport au poids total de la composition. L'inhibiteur de NO-synthase peut de son côté représenter de 0,001 à 1% du poids total de la composition.

- La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques convenant à une application topique, normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse
- 5 éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H) ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H). Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.
- 10 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage pour la peau.
- 15 De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières
- 20 colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées de l'association d'actifs selon l'invention.
- 25 Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le
- 30 domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme

5 matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et

10 les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme

15 gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Pour une utilisation en vue de prévenir ou lutter contre les signes du vieillissement cutané, la composition selon l'invention peut comprendre d'autres actifs anti-âge, en particulier des

20 actifs anti-rides agissant par effet tenseur, des agents anti-radicalaires ou encore des composés agissant sur la fermeté de la peau par inhibition de l'élastase ou augmentation de la synthèse de collagène.

Selon une autre possibilité, la composition selon l'invention peut être adaptée à une

25 administration par voie orale. Dans ce cas, le dérivé de DHEA peut être administré à raison de 1 à 100 mg/jour, de préférence de 25 à 75 mg/jour et l'inhibiteur de NO-synthase peut être administré à raison de 1 à 100 mg/jour, de préférence de 25 à 75 mg/jour.

Cette composition peut se présenter sous toute forme galénique convenant à ce mode

30 d'administration, par exemple sous forme de comprimés sécables ou non, de granules, de capsules, de gélules, de solutés, de suspensions ou de solutions comprenant un excipient approprié.



Dans tous les cas, la composition selon l'invention comprend une quantité efficace de dérivé de DHEA et une quantité efficace d'inhibiteur de NO-synthase, suffisante pour obtenir l'effet recherché, dans un milieu physiologiquement acceptable.

- 5 Quel que soit son mode d'administration, la composition selon l'invention peut être utilisée à des fins cosmétiques, pour prévenir et/ou traiter l'irritation de la peau et/ou les peaux sensibles et/ou les signes de vieillissement cutané, en particulier de photo-vieillissement.

- 10 On entend par "irritation de la peau", toute forme d'irritation résultant par exemple de l'application sur la peau de produits chimiques d'origine naturelle ou synthétique, et qui peut se traduire, notamment, par des rougeurs, des douleurs ou des picotements, ou encore résultant d'une exposition au rayonnement ultraviolet.

- 15 L'expression "peaux sensibles" recouvre à la fois les peaux irritables et/ou réactives et les peaux intolérantes.

- 20 Une peau irritable et/ou réactive est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons ou par des picotements, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. En général, ces signes sont associés à une peau sèche avec ou sans dartres ou à une peau qui présente un érythème.

- 25 Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments et certains produits cosmétiques. En général, ces signes sont associés à une peau hyperséborrhéique ou acnéique avec ou sans dartres et à un érythème.

- 30 Enfin, par "signes de vieillissement cutané", on entend toutes modifications de l'aspect extérieur de la peau dues au vieillissement qu'il soit chronobiologique et/ou photo-induit, comme par exemple les rides et ridules, ou encore le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau.

La présente invention concerne donc également un procédé cosmétique de prévention et/ou de traitement de l'irritation de la peau et/ou des peaux sensibles et/ou des signes de vieillissement cutané, comprenant l'administration par voie topique ou orale d'une composition comprenant un dérivé de DHEA selon l'invention, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase.

L'invention sera mieux comprise, et ses avantages ressortiront mieux, à la lumière des exemples suivants, qui sont donnés à titre illustratif, et sans limitation. Les quantités indiquées dans ces exemples sont données en pourcentage pondéral, sauf indication contraire.

## EXEMPLES

### 15 Exemple 1 - Composition pour administration orale

On prépare, de manière classique pour l'homme du métier, des capsules molles ayant la composition suivante :

20	Huile de soja hydrogénée.....	40 mg
	Huile de blé .....	95 mg
	Lécithine de soja .....	20 mg
	Tocophérols naturels .....	5 mg
	Extrait sec de <i>Vitis vinifera</i> encapsulé (vendu par la société INDENA	
25	sous la dénomination commerciale "Phytosome de Leucoselect").....	300 mg
	(correspondant à environ 100 mg d'extrait de <i>Vitis vinifera</i> )	
	7 $\alpha$ -OH DHEA .....	50 mg

### 30 Exemple 2 – Composition pour application topique

On prépare, de manière classique pour l'homme du métier, une crème de soin (émulsion huile dans eau) ayant la composition suivante :

Extrait aqueux sec de <i>Ginkgo biloba</i> vendu par la société Beaufour		
	sous le nom commercial "Ginkgo biloba extrait standard" .....	5 %
	7 $\alpha$ -OH DHEA .....	0,1 %
	Stéarate de glycérol .....	2 %
5	Polysorbate 60 (Tween 60® vendu par la société ICI) .....	1 %
	Acide stéarique .....	1,4 %
	Triéthanolamine .....	0,7 %
	Carbomer .....	0,4 %
	Fraction liquide de beurre de karité .....	12 %
10	Perhydrosqualène .....	12 %
	Parfum .....	0,5 %
	Conservateur .....	QS
	Eau .....	QSP 100 %

**REVENDEICATIONS**

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable : (a) au moins un dérivé de DHEA choisi parmi la 7-hydroxy DHEA et la 7-céto DHEA, et (b) au moins un inhibiteur de NO-synthase.  
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la 7-hydroxy DHEA est la 7 $\alpha$ -OH DHEA.
- 10 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la 7-hydroxy DHEA est la 7 $\beta$ -OH DHEA.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est choisi parmi : le lipochroman-6, un extrait de raisin, d'olivier ou de gingko biloba ou l'épicatéchine.  
15
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à une application topique sur la peau.
- 20 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que le dérivé de DHEA est présent en une quantité allant de 0,0001 à 10% en poids, par rapport au poids total de la composition.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le dérivé de DHEA est présent en une quantité allant de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.  
25
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le dérivé de DHEA est présent en une quantité d'environ 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.  
30
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase représente de 0,001 à 1% du poids total de la composition.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à une administration par voie orale.
11. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour prévenir et/ou traiter l'irritation de la peau et/ou les peaux sensibles et/ou les signes de vieillissement cutané.
12. Procédé cosmétique de prévention et/ou de traitement de l'irritation de la peau et/ou des peaux sensibles et/ou des signes de vieillissement cutané, comprenant l'administration par voie topique ou orale d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.
13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que ledit dérivé de DHEA est administré par voie orale à raison de 1 à 100 mg/jour, de préférence de 25 à 75 mg/jour.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: National Application No

PCT/FR 01/03946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 771 105 A (VITASTEROL) 21 May 1999 (1999-05-21) cited in the application the whole document	1-13
A	WO 97 03676 A (CABO SOLER ET AL.) 6 February 1997 (1997-02-06) claim 1; example 5 & DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-145203 abstract	1-13
A	WO 99 07381 A (WEIDER NUTRITION INTERNATIONAL) 18 February 1999 (1999-02-18) the whole document	1-13

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

24 April 2002

Date of mailing of the International search report

03/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 01/03946

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 740 339 A (L'OREAL) 30 April 1997 (1997-04-30) the whole document -----	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/03946

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2771105	A	21-05-1999	FR 2771105 A1	21-05-1999
WO 9703676	A	06-02-1997	ES 2098193 A1	16-04-1997
			AU 6419696 A	18-02-1997
			WO 9703676 A1	06-02-1997
WO 9907381	A	18-02-1999	AU 8779898 A	01-03-1999
			WO 9907381 A1	18-02-1999
			US 6117429 A	12-09-2000
FR 2740339	A	30-04-1997	FR 2740339 A1	30-04-1997
			CA 2222303 A1	01-05-1997
			EP 0859591 A1	26-08-1998
			WO 9715280 A1	01-05-1997
			JP 10511404 T	04-11-1998
			JP 3110050 B2	20-11-2000
			NO 976142 A	03-06-1998
			US 2002037854 A1	28-03-2002



**Follow up of Box I.2**

Claims 1-13 concern a very wide variety of compounds. In fact the claims contain so many variables that the resulting lack of clarity is such as to make any meaningful search on the subject matter of the claims impossible. The "NO-synthase inhibitor" compounds are not defined in terms of chemical structure. Moreover, the claimed subject matter is not sufficiently supported by the examples, where only combinations of Vitis Vinifera or Ginkgo Biloba and 7 alpha OH-DHEA are concerned.

Consequently, the search was carried out for those parts of the claims whereof the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, namely the examples and the compounds mentioned in the description and the claims, taking into account the general concept of the invention.

Claims which have been completely searched: 2-4

Claims which have been partly searched: 1, 5-13

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Del e Internationale No  
 PCT/FR 01/03946

 A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
 CIB 7 A61K7/48

Selon la classification Internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 771 105 A (VITASTEROL) 21 mai 1999 (1999-05-21) cité dans la demande le document en entier ---	1-13
A	WO 97 03676 A (CABO SOLER ET AL.) 6 février 1997 (1997-02-06) revendication 1; exemple 5 & DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-145203 abrégé ---	1-13
A	WO 99 07381 A (WEIDER NUTRITION INTERNATIONAL) 18 février 1999 (1999-02-18) le document en entier ---	1-13
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&amp;\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 avril 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/05/2002

 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derl : Internationale No  
PCT/FR 01/03946

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 740 339 A (L'OREAL) 30 avril 1997 (1997-04-30) le document en entier -----	1-13

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De Internationale No

PCT/FR 01/03946

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2771105	A	21-05-1999	FR 2771105 A1	21-05-1999
WO 9703676	A	06-02-1997	ES 2098193 A1	16-04-1997
			AU 6419696 A	18-02-1997
			WO 9703676 A1	06-02-1997
WO 9907381	A	18-02-1999	AU 8779898 A	01-03-1999
			WO 9907381 A1	18-02-1999
			US 6117429 A	12-09-2000
FR 2740339	A	30-04-1997	FR 2740339 A1	30-04-1997
			CA 2222303 A1	01-05-1997
			EP 0859591 A1	26-08-1998
			WO 9715280 A1	01-05-1997
			JP 10511404 T	04-11-1998
			JP 3110050 B2	20-11-2000
			NO 976142 A	03-06-1998
			US 2002037854 A1	28-03-2002

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

## Suite du cadre I.2

Les revendications 1-13 ont trait à une très grande variété de composés. En fait les revendications contiennent tant de variables que le manque de clarté est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible. Les composés "inhibiteur de NO-synthase" ne sont pas définis en termes de structure chimique. En plus, la matière revendiquée n'est pas suffisamment supportée par les exemples, ou il n'est question que de combinaisons d'extrait de *Vitis Vinifera* ou de *Ginkgo Biloba* et de 7 alpha OH-DHEA. Par conséquent la recherche a été effectuée pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les exemples et les composés cités dans la description et les revendications, et dans l'esprit général de l'invention.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 2-4

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1,5-13

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

